



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE**  
**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE**  
**DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE LINFOMAS ATENDIDOS NO CENTRO DE**  
**ONCOLOGIA DO ESTADO DE SERGIPE**

**LUANA FREITAS CAIRES**

**São Cristóvão (SE)**

**2016**



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
DEPARTAMENTO DE FARMÁCIA**

**LUANA FREITAS CAIRES**

**ESTUDO RETROSPECTIVO DE LINFOMAS ATENDIDOS NO CENTRO DE  
ONCOLOGIA DO ESTADO DE SERGIPE**

Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)  
apresentado ao Curso de Graduação em  
Farmácia da Universidade Federal de Sergipe,  
como requisito parcial para obtenção do Grau  
de Farmacêutica, desenvolvido sob a orientação  
da Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dulce Marta Schimieguel  
Mascarenhas Lima.

**São Cristóvão (SE)**

**2016**

É graça divina começar bem. Graça maior é persistir na caminhada certa. Mas a graça das graças é não desistir nunca.

(Dom Hélder Câmara)

## **AGRADECIMENTOS**

Inicialmente agradeço a Deus por me guiar, proteger e ter me dado coragem e possibilidades de chegar até aqui. Obrigada Senhor! Agradeço aos meus pais, Valdemir e Milza, que me deram a vida e educação, por depositarem confiança, abrindo mão de momentos de convívio, sofrendo na minha ausência quando o dever e o estudo me chamaram e compreendendo a minha falta; passaram por meses e anos de espera, encontros e desencontros vividos nesta jornada, mas, mesmo assim, sempre demonstraram o seu amor e carinho incondicional, dando-me força e incentivo a cada dia para não desistir do meu objetivo. Agradeço pela amizade dos meus colegas acadêmicos, que participaram e me ajudaram nesta jornada; de onde menos se esperava, brotava uma palavra amiga, a mão estendida, o sorriso franco, que contribuíram de uma forma especial para a graduação, ao recordar os nossos momentos estudantis, ajudando-me e me fazendo sentir o quão importante é ter e ser amigo. Obrigada a todos os meus mestres pelos seus ensinamentos, os quais aperfeiçoaram nossa formação profissional, em especial à minha orientadora, Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Dulce Marta, pela oportunidade, pela confiança e pelos conhecimentos transmitidos durante a pesquisa, bem como a todos os colegas do laboratório. Agradeço à Instituição onde se realizou a pesquisa e a seus colaboradores, os quais contribuíram para a coleta de dados, tornando-se possível a elaboração desta monografia e a obtenção desta pesquisa, como forma de crescimento científico.

Enfim, agradeço a todos aqueles que participaram de forma direta ou indireta da minha caminhada acadêmica, fazendo com que a longa jornada se tornasse um caminho mágico e repleto de encanto que escolhi trilhar.

## **LISTA DE FIGURAS E TABELAS**

**Figura 1** – Estadiamento dos linfomas, de acordo a sua extensão e localização.

**Figura 2** – Número de casos de linfomas, 2012.

**Figura 3** – Estratificação da naturalidade sergipana de pacientes ativos em tratamento quimioterápicos; 2012.

**Figura 4** – Estratificação dos subtipos de Linfoma de Hodgkin, 2012.

**Figura 5** – Estratificação dos Subtipos de Linfoma Não-Hodgkin, 2012.

**Tabela 1** – Faixa etária dos pacientes; 2012.

**Tabela 2** – Subtipos de marcadores celulares em portadores de LH e LNH.

**Tabela 3** – Relação entre os protocolos quimioterápicos e o diagnóstico.

## LISTA DE ABREVIATURAS

ABVD - Adriamicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina  
CHOP- Vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona  
CVP- Ciclofosfamida, vincristina, prednisona  
DNA- Ácido desoxirribonucléico  
EBV- Epstein Barr  
EMA- Antígeno epitelial de membrana  
FISH- Hibridização por fluorescência  
HIV- Vírus da Imunodeficiência Humana  
*H.pylori- Helicobacter pylori*  
ICC– Insuficiência Cardíaca Congestiva  
IgA- Imunoglobulina A  
IgG- Imunoglobulina G  
INCA- Instituto Nacional do Câncer  
LH – Linfomas de Hodgkin  
LHC - Linfoma de Hodgkin Clássico  
LHPLN-Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular  
LHRL - Linfoma de Hodgkin Rico em Linfócitos  
LHEN- Linfoma de Hodgkin Esclerose Nodular  
LHCM- Linfoma de Hodgkin Celularidade Mista  
LHDL- Linfoma de Hodgkin Depleção Linfocítica  
LNH– Linfomas não-Hodgkin  
LDGC - Linfoma Difuso de Grandes Células B  
MALT- Tecido linfoide associado a mucosa  
*NK- Natural Killer*  
OMS- Organização Mundial da Saúde  
RCBP - Registro de Câncer de Base Populacional do Brasil  
R-CHOP- Rituximabe, ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina e prednisona  
RNA- Ácido ribonucléico  
*REAL- Revised European-American Classification Lymphoid Neoplasms*

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>10</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>11</b>
<b>2.1 LINFOMAS DE HODGKIN (LH).....</b>	<b>11</b>
<b>2.2 LINFOMAS NÃO-HODGKIN (LNH).....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL.....</b>	<b>16</b>
<b>2.4 RATAMENTO QUIMIOTERÁPICOS.....</b>	<b>17</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>19</b>
<b>3.1 OBJETIVOS GERAL.....</b>	<b>19</b>
<b>3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....</b>	<b>19</b>
<b>4. MATERIAIS E METODOS.....</b>	<b>19</b>
<b>4.1 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO.....</b>	<b>19</b>
<b>4.2 POPULAÇÃO ALVO, CRITÉRIO DE AMOSTRAGEM E COLETA DE DADOS.....</b>	<b>20</b>
<b>4.3 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA.....</b>	<b>20</b>
<b>5. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....</b>	<b>21</b>
<b>6. CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>29</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>30</b>
<b>APÊNDICE.....</b>	<b>34</b>

## RESUMO

As neoplasias hematológicas tiveram sua prevalência aumentada nos últimos 20 anos. Dentre elas pode-se citar em especial o linfoma não-Hodgkin, correspondente a 4 % de todas as neoplasias humanas. Segundo relatos, o número de diagnósticos realizados precocemente e o envelhecimento da população, são alguns fatores que contribuem para detectar novos casos. Os linfomas são doenças linfoproliferativas que se caracterizam por proliferações clonais malignas de linfócitos ou de seus precursores, de origem e evolução variáveis. São classificados em dois grandes grupos de acordo com o tipo histológico em linfoma de Hodgkin (LH) e linfomas não-Hodgkin (LNH). O presente estudo avaliou o número de casos de linfoma de Hodgkin e linfoma não-Hodgkin, em indivíduos adultos submetidos ao tratamento quimioterápico em um centro oncológico do estado de Sergipe. Foi realizado um estudo retrospectivo descritivo observacional, no período de Janeiro a Dezembro de 2012, empregando a coleta de dados de 83 prontuários médicos, sendo destes 37 casos com linfomas; dois dos prontuários não apresentaram diagnóstico descritivo neste período. Dos linfomas, foram constatados 30 casos de LNH (36%) e sete de LH (8%). Na estratificação por subtipos dos LH, seis foram do tipo clássico, sem classificação descritiva e um esclerose nodular. Dos LNH, 18 (60%) foram do subtipo difuso de grandes células B; dois anaplásicos; um da célula do manto; um linfoblástico; um de zona marginal; um de pequenas células; um de Burkitt; um linfoma folicular e quatro sem classificação de subtipo. Para diagnóstico, foram realizadas biópsias de tecido e imunohistoquímica para os casos de LH e LNH. O protocolo quimioterápico empregado nos LH foi o ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina). Dos 30 casos de LNH, nove receberam R-CHOP (rituximabe, ciclofosfomida, doxorubicina, vincristina e prednisona) um paciente recebeu CHOP; quatro receberam CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); quatro receberam CVP mais rituximabe; um paciente, apenas dexametasona; os restantes receberam outras combinações de protocolos. O uso de um sistema de classificação de neoplasias é de extrema importância, no seu diagnóstico; visa caracterizar diversas categorias da doença, a nível citogenético e molecular, afim de garantir uma melhor assistência à saúde, na definição do prognóstico, indicação do tratamento terapêutico e evolução clínica do paciente.

**Palavras-chaves:** Linfomas; classificação; diagnóstico; quimioterapia.



## ABSTRACT

Hematologic malignancies had their increased prevalence in the last 20 years. Among them we can mention in particular non-Hodgkin's lymphoma, corresponding to 4% of all human malignancies. According to reports, the number of diagnoses made early and the aging population are some factors that contribute to this effect. Lymphomas are lymphoproliferative disorders characterized by clonal proliferation of malignant lymphocytes or their precursors, origin and development variables. They are classified into two large groups according to the histological type of Hodgkin's lymphoma (HL) and non-Hodgkin lymphomas (NHL). This study evaluated the number of Hodgkin lymphoma cases and non-Hodgkin lymphoma in adults undergoing chemotherapy in a cancer center in the state of Sergipe. An observational retrospective descriptive study was conducted from January to December 2012, using the collection of 83 medical records data, and of these 37 cases with lymphoma; two of the records showed no descriptive diagnosis in this period. Lymphomas, 30 cases were observed in NHL (36%) and seven LH (8%). Stratification by subtypes of LH, six were of the classical type without descriptive classification and nodular sclerosis. Of NHL, 18 (60%) were of the diffuse large B-cell subtype; two anaplastic; a mantle cell; one lymphoblastic; a marginal zone; a small cell; a Burkitt; four follicular lymphoma without subtype classification. For diagnosis, tissue biopsy and immunohistochemistry were performed in cases of HL and NHL. The chemotherapy protocol used in LH was ABVD (adriamycin, bleomycin, vinblastine, dacarbazine). Of 30 cases of NHL nine received R-CHOP (rituximab, vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, prednisone); one patient received CHOP; four received CVP (cyclophosphamide, vincristine, prednisone); four received CVP plus rituximab; a patient, only dexamethasone; the other received other protocol combinations. The use of a classification system neoplasms, it is of utmost importance in the diagnosis; It aims to characterize different categories of disease, cytogenetic and molecular level in order to ensure better health care in defining the prognosis indicative of therapeutic treatment and clinical outcome. **Keywords:** Lymphomas; classification; diagnosis; chemotherapy.

## 1. INTRODUÇÃO

Neoplasia é uma proliferação descontrolada de células teciduais, que ocasiona alterações, tais como a ativação ou inativação de alguns genes, que coordenam a diferenciação e a proliferação celular. Cerca de 70 a 80% das neoplasias, estão correlacionadas a fatores ambientais, hereditários e alguns hábitos alimentares. Segundo o Instituto Nacional de Câncer, no Brasil (INCA; 2016) a estimativa para o ano de 2016 é de 596.070 mil casos novos de neoplasias, sendo para o estado de Sergipe 4.270 mil casos. Sabe-se que a distribuição da incidência e prevalência e a taxa de mortalidade são alguns fatores contribuintes na constituição da prevenção e o controle das doenças. Recentemente, este tipo de doença vem afetando muitos indivíduos, principalmente homens e mulheres de várias faixas etárias (IARC; 2009).

Existem as neoplasias malignas, que atingem órgãos e tecidos normais, promovendo a perda da homeostase e a proliferação tecidual exagerada e desordenada de células malignas, ocasionando metástase. Neste grupo de doenças estão inseridas as neoplasias hematológicas, que acometem os tecidos linfoides ou mieloides. Dentre as doenças originadas no tecido linfóide, também denominadas linfoproliferativas destacam-se os linfomas. Os linfomas são neoplasias que se caracterizam por proliferações clonais malignas de linfócitos ou de seus precursores, de origem e evolução variáveis. Em 2001, a Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu uma nova classificação de linfomas, atualizada em 2008, levando em consideração a classificação *Revised European-American Classification Lymphoid Neoplasms (REAL)*. Os linfomas foram divididos em dois grandes grupos, classificados em Linfoma de Hodgkin e Linfoma não-Hodgkin, baseando-se em suas diferenças morfológicas, histológicas e clínicas a fim de promover uma melhora em seu diagnóstico e, conseqüentemente, seu tratamento (CAMPO, et al; 2011).

Nos últimos anos, houve um avanço na determinação do diagnóstico das doenças ocasionado pela evolução e desenvolvimento de novas metodologias que são capazes de promover um suporte na identificação precoce dos subtipos, além de prever um tratamento terapêutico adequado aos pacientes, juntamente com parâmetros clínicos e laboratoriais, e uma melhora na sobrevida desses indivíduos. O diagnóstico das neoplasias hematológicas é realizado associando-se as manifestações clínicas com exames diagnósticos. Sabe-se que as técnicas laboratoriais empregadas no diagnóstico destas neoplasias linfoides, baseia-se na identificação das linhagens celulares, expressão de marcadores tumorais, capazes de serem diferenciadas entre si, a exemplo da imunohistoquímica, entre outros. O sistema de estratificação prognóstica dos pacientes, é de extrema importância na indicação e avaliação do

tratamento de cada indivíduo. Geralmente, a quimioterapia é um dos tratamentos mais indicados neste tipo de neoplasias, composta por substâncias químicas, fármacos associados ou isolados, cuja finalidade é combater as neoplasias malignas promovendo o controle das doenças ou, até mesmo, a cura (THOLSTRUP, et al; 2011).

Os fármacos utilizados podem ser administrados por via oral, intravenosa ou intramuscular, além de serem classificados de acordo com sua estrutura química e seu mecanismo de ação. Os medicamentos quimioterápicos não atuam exclusivamente sobre as células malignas, atuam também nas células normais do indivíduo, é dessa forma que ocasiona os efeitos colaterais, como a leucopenia, trombocitopenia, anorexia, alopecia, vômitos, náuseas, dentre outros. Entretanto, as estruturas celulares de células normais se renovam constantemente, na medula óssea, nos pelos e na mucosa do tubo digestivo. Logo, este tipo de estrutura celular necessariamente necessita de um tempo de recuperação previsível, ao contrário das células neoplásicas. Portanto, a quimioterapia é um procedimento realizado repetidamente em ciclos com esquema de protocolos de medicamentos, podendo durar uma semana ou meses, desde que seja observado o tempo necessário para a recuperação da medula óssea e da mucosa do tubo digestivo, como também o grau de estadiamento em que se encontra a doença (KAHL, et al; 2014).

A proposta do estudo é analisar a frequência de indivíduos adultos portadores de linfomas no estado de Sergipe, reunindo informações variáveis sócios demográficas, epidemiológicas e patológicas da doença. Estes dados proverão informações que permitirão caracterizar grupos homogêneos de linfomas, podendo ser diferenciados entre si, tornando-se possível o seu estudo individual, facilitando a apresentação e comparação do número de casos predominantes na região, direcionando os tratamentos para cada grupo de paciente.

## **2. REVISÃO DE LITERATURA**

### **2.1 LINFOMAS DE HODGKIN (LH)**

O Linfoma de Hodgkin (LH) é uma neoplasia maligna do tecido linfoide que acomete vários órgãos e tecidos. Originam-se nos linfonodos a partir de linfócitos B, responsáveis pela imunidade e circulação secundária. Contudo, existem relatos de alguns casos nos quais as células neoplásicas codificam moléculas citotóxicas (granzima B, perforina e TIA-1) típicas de

linfócitos T, fato este que para alguns pesquisadores, está relacionado com sua agressividade (JAFPE, et al; 2010).

Essa neoplasia tem como característica principal a presença da célula de *Reed-Sternberg*, uma célula grande, bilobada, com nucléolos eosinófilos, coloração perinuclear mais clara, membrana nuclear espessa e citoplasma relativamente abundante, localizada no linfonodos infiltrados. No diagnóstico laboratorial, apresenta na imunohistoquímica positividade para os antígenos de membrana CD15 e CD30 e negatividade para o CD45 e antígeno de membrana epitelial (TORRES, et al; 2009).

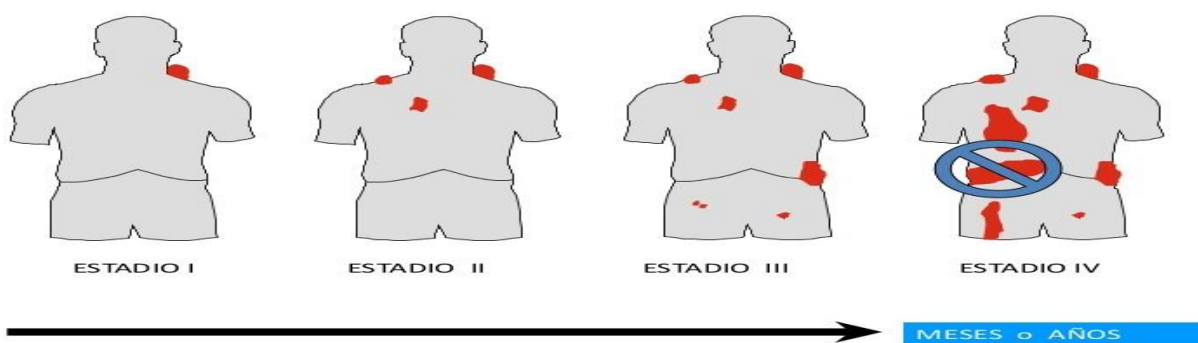
Considerando as peculiaridades dos linfomas, pode-se definir o seu estadiamento, dependendo da localização e extensão dos linfonodos. Subdivide-se em:

**Estádio I-** Comprometimento de linfonodos de uma única região;

**Estádio II-** Comprometimento de linfonodos de duas ou mais regiões, do mesmo lado do diafragma;

**Estádio III-** Comprometimento de um grupo de linfonodos dos dois lados do diafragma ou comprometimento do baço;

**Estádio IV** -Comprometimento difuso de um ou mais órgãos (Figura 1).



**Figura 1-** Estadiamento dos linfomas, de acordo a sua extensão e localização.

Fonte: Epidemiology of lymphomas, Histopathology. 2011

O sistema de estadiamento, ajuda na investigação de metástases regionais ou distantes, além de reunir informações imprescindíveis no prognóstico da doença. Suas manifestações clínicas, baseia-se na localização dos linfonodos, e geralmente acometem a pele na região do pescoço, axilas e virilhas, porém pode se disseminar em outras partes do organismo (RICARDO BIGNI; 2008).

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS; 2001), o Linfoma de Hodgkin recebeu uma nova classificação em Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular (LHPLN) e Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC).

O Linfoma de Hodgkin Predominância Linfocitária Nodular (LHPLN) é uma neoplasia originada de um centro germinativo, caracterizada por células linfocitárias com presença de esboçados nódulos. Suas células malignas apresentam positividade no diagnóstico laboratorial para o anticorpo CD20 e Bcl-6. Essa neoplasia pode apresentar dois tipos histológicos com características nodular ou difusa. É comum o subtipo nodular apresentar células linfocitárias imersas em pequenas de células B (OLU-EDDO, 2011).

O Linfoma de Hodgkin Clássico (LHC) apresenta-se características morfológicas variáveis, tais como características genéticas e imunofetípicas, identificados por marcadores: CD20-, CD30+ e CD5+, além disso, promovem alterações na síntese de citocinas codificadas pelas células Th1 e Th2, atuantes na resposta imune humoral. Este tipo de linfoma é subdividido em 4 subtipos: LH Rico em Linfócitos (LHRL), LH Esclerose Nodular (LHEN), LH Celularidade Mista (LHCM) e LH Depleção Linfocitária (LHDL) (MAUCH, et al; 2011).

O Linfoma de Hodgkin Rico em Linfócitos (LHRL) é rico em infiltrado de linfócitos positivos para os marcadores CD15, CD30 e PAX5, com ou sem histiócitos benignos nodular, com poucas células *Reed-Sternberg*. Geralmente, acometem em indivíduos em estágios iniciais da doença (JAFFE; 2009).

O Linfoma de Hodgkin Esclerose Nodular (LHEN) é o subtipo mais comum, subdivide-se em tipo I e II, de acordo com o número de células atípicas presentes, sendo que no tipo II encontra-se o número de células neoplásicas em maior proporção. Histologicamente, caracteriza-se por padrão nodular, constituído por grupos de células linfocitárias e pela presença da célula *Reed-Sternberg*, além de nódulos linfócitos distintos com possíveis áreas de necrose (ANSELL; 2015).

O Linfoma de Hodgkin Celularidade Mista (LHCM) é o segundo mais predominante, caracterizado por um tecido fibroso com presença da célula *Reed-Sternberg*, além da presença de eosinófilos, neutrófilos e plasmócitos. Geralmente, está relacionado a indivíduos portadores do vírus *Epstein-Barr* (VEB) e ao vírus da imunodeficiência humana (SJÖBERG; 2012). Já o Linfoma de Hodgkin Depleção Linfocítica (LHDL) é mais raro, afetando-se indivíduos em estágios mais avançados apresenta-se baixa taxa de sobrevivência, fisiologicamente, apresenta uma diminuição dos linfócitos e a presença de células reticulares, e no qual, em alguns casos, pode existir a presença de uma acentuada fibrose com poucas células. Sua incidência é maior

em países desenvolvidos, podendo está relacionado a casos de infecção, ocasionado pelo vírus da Imunodeficiência Humana (HIV) (YURCHENCKO, et al; 2010).

## 2.2 LINFOMAS NÃO-HODGKIN (LNH)

Os Linfomas não-Hodgkin (LNH) formam um grupo heterogêneo de neoplasias malignas clonais que resultam de mutações somáticas na célula linfoide progenitora. A célula maligna afetada apresenta um fenótipo de célula B, T ou NK (*natural killer*), como determinado por imunofenotipagem e estudos de citogenética. Aproximadamente um terço dos linfomas não-Hodgkin surgem em tecidos diferentes dos linfonodos e, por esta razão, eles são chamados de linfomas extranodais. A natureza clonal das células proliferantes e o seu grau de amadurecimento são demonstrados pelos marcadores celulares, que são de dois tipos: a imunofenotipagem e os marcadores citoquímicos. De acordo com seu quadro clínico, os LNH podem ser encontrados como indolentes e agressivos. O linfoma indolente é quando sua progressão é lenta, apresentando a linfadenomegalia indolor, acometimentos na medula óssea e esplenomegalia. Geralmente, essa doença possibilita uma sobrevida maior. Este tipo de neoplasia é composto pelos subtipos: linfomas foliculares, linfoma de zona marginal nodal extranodal e esplênico, linfoma difuso de grandes células B, linfoma de Burkitt e linfoma anaplásico de grandes células (JENSEN et al, 2013).

Linfoma não-Hodgkin Folicular é um tipo de linfoma indolente, típico de células B, podendo se transformar em Linfoma Difuso de Grandes Células B (LDGCB), mais agressivos, em alguns casos. Geralmente, apresenta alterações genéticas, como é o caso de translocações cromossômicas nos genes TP53, TP73, MDM2 e MYC, estando intimamente relacionadas a transformações moleculares específicas (KWIECINSKA, et al; 2014).

O Linfoma não-Hodgkin de Zona Marginal é um tipo de linfoma indolente com baixo grau, segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS, 2008) subdivide-se em extranodal, nodal e esplênico. Suas diferenças estão relacionada a frequência, manifestações clínicas e patogênese. O Linfoma não-Hodgkin Zona Marginal extranodal é constituído por tecido linfoides associada à mucosa - MALT. Este tipo de linfoma é o mais frequente, correspondendo em torno de 5% dos casos, principalmente em indivíduos com infecção crônica por *Helicobacter pylori* (*H.pylori*). Sua morfologia caracteriza-se por infiltrados de pequenos linfócitos, células B da zona marginal e plasmócitos em regiões da zona marginal ou interfolicular (MAZLOOM, et al; 2010).

O Linfoma não-Hodgkin Zonal Marginal Nodal é o mais raro, apresentando-se aproximadamente 2% dos casos, já o Linfoma Zona Marginal esplênico, em sua grande maioria acometem indivíduos adultos acima de 50 anos. Este tipo de neoplasia acomete o baço e linfonodos hilares esplênicos, constituído por células linfoides pequenas com citoplasma claro, substitui os centros germinativos da polpa branca esplênica, juntando-se com as células grandes da zona marginal externa. Suas células neoplásicas expressão os marcadores CD19, CD20, CD22, CD79a e FMC7 (ROCHA, et al; 2009).

O Linfoma não-Hodgkin Difuso de Grandes Células B é um subtipo de LNH, ocasionado pela proliferação difusa de grandes células B linfoides neoplásicas que tendem a corresponder a diversos estágios no momento da diferenciação celular das células B normais. Sua morfologia apresenta células linfoides de tamanho médio a grande, podendo apresentar tamanho nuclear duplicado comparado aos linfócitos normais, e é caracterizado pela sua heterogeneidade e agressividade. Os linfoblastos B transformam-se em uma célula pré-B que, posteriormente, liga-se aos antígenos promovendo uma mutação blástica, podendo proliferar-se e se desenvolver em plasmócitos capazes de produzir anticorpos IgA, IgG, e células B de memória. Nesse mecanismo, é possível encontrar clones de células B e mutações como fatores principais responsáveis por desenvolver essa malignidade. Essa neoplasia apresenta alguns tipos de marcadores característicos dos linfócitos B, como CD19, CD20, CD22 e CD79a, estando relacionados com seu estágio celular e à capacidade de promover algumas modificações de genes nas cadeias pesadas e leves das imunoglobulinas (AFANAS, et al; 2011).

O Linfoma não-Hodgkin de Burkitt é um subtipo raro e altamente agressivo, surgindo através de um centro germinativo de uma célula que promove o descontrole proliferativo ocasionado pela ativação do gene c-myc. Sua morfologia é caracterizada pelo crescimento progressivo monoclonal de linfócitos-B5, e exames laboratoriais complementares, como a citogenética, apresentam a translocação típica (t 8;14) (q24; q32) e imunofenotipagem típica de linfócitos B, com antígenos da superfície celular, a exemplo de CD19, CD20, CD22, apresentando negatividade para o CD3, CD5, CD23 e bcl-2. Esse tipo de neoplasia foi, inicialmente, descoberto na África, e acomete crianças de preferência do sexo masculino, na faixa etária de 3 a 8 anos. Segundo a literatura, o linfoma de Burkitt é encontrado em três formas clínicas, a esporádica, a endêmica e a relacionada com indivíduos imunocomprometidos portadores do vírus HIV. Essa classificação está relacionada geograficamente, pois a esporádica encontra-se na região dos Estados Unidos e a endêmica, na África (MBULAITEYE, et al; 2013).

O Linfoma não-Hodgkin Anaplásico de Grandes Células também é um tipo raro, surgindo a partir de linfócito T maduro. Geralmente, acomete indivíduos jovens do sexo masculino, com localização extranodal, de preferência cutânea, e é agressivo. Em sua morfologia, apresenta positividade para os antígenos CD3, CD30 e CD45 na imunofenotipagem (SCHEIN, et al; 2012).

## **2.3 DIAGNÓSTICO LABORATORIAL**

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS; 2012), o diagnóstico diferencial das neoplasias baseia-se nas estruturas morfológicas, alterações citogenéticas e clínicas. As técnicas mais indicadas são a imunohistoquímica e imunofenotipagem por citometria de fluxo, citogenética, mielograma, anatomia patológica (biópsia) e eletroforese de proteína. Esses exames são essenciais na classificação e no monitoramento das doenças, além de detectarem uma identificação fenotípica das células neoplásicas.

O mielograma é um exame laboratorial, utilizado na avaliação funcional da medula óssea, cuja finalidade é averiguar qualitativamente e quantitativamente as células hematopoéticas, como também diferenciar e diagnosticar determinado tipos de neoplasias. O procedimento é realizado através do aspirado de fragmentos na medula óssea, no qual o material é analisado no microscópio, por técnicos habilitados (SILVA E PAULA et al, 2008).

A imunohistoquímica é o exame relacionado à expressão de antígenos específico no diagnóstico diferencial de linfomas e seus subtipos, sendo amplamente utilizado em diferentes células em estágio de diferenciação celular. Seu resultado baseia-se na quantidade de células marcadas com anticorpos, que foram incubadas no tecido e, conseqüentemente, promovem a reação. Geralmente, é realizado em pesquisas de CD30, CD15, proteína ALK1 e antígeno epitelial de membrana (EMA) (HORN, et al; 2011).

Imunofenotipagem é um método investigativo de estudo de células, por meio de citometria de fluxo, visa avaliar componentes celulares, tais como suas propriedades químicas e físicas. Trata-se de identificar marcadores celulares expressos em cada subtipo de neoplasias hematológicas, de forma a caracterizar seu estágio de desenvolvimento no qual é possível distinguir o fenótipo da população de células neoplásicas, detectando a proliferação de células no momento da fase S do ciclo celular, como também realizar avaliações de diversas propriedades biológicas e físicas de uma célula. Através dele, é determinada a frequência e o tipo de antígeno da superfície, e também a quantificação das células neoplásicas (ZINZANI, et



al; 2010). Com a determinação de imunofenotípicos, pode-se classificar os diferentes tipos de neoplasias linfoides de acordo com a célula original, tornando-se possível um diagnóstico preciso, como também novas vias de tratamento terapêutico (TORRES, et al; 2009).

A citogenética realiza-se um estudo dos cromossomos, cujo objetivo é definir seu cariótipo. Nas neoplasias hematológicas, anormalidades cromossômicas são visualizadas, identificando-se alterações estruturais e numéricas, tais como translocações, inserções e deleções de cromossomos. Os procedimentos técnicos consistem em interromper o processo de divisão celular, para identificação do locus gênico de metáfases por meio de fixação, coloração das bandas dos cromossomos e estruturação do cariótipo. Geralmente, utilizam-se as técnicas da citogenética molecular, como a hibridização por fluorescência (FISH), por serem mais ágeis e específicas para determinadas neoplasias hematológicas (KATO, et al; 2015).

## **2.4 TRATAMENTOS QUIMIOTERÁPICOS**

A quimioterapia é um tratamento terapêutico que vem sendo muito utilizados nas neoplasias. Geralmente utilizam-se fármacos isolados ou em combinações, com várias formas de administrações, cuja finalidade é diminuir o crescimento de células malignas, bem como aumentar a taxa de sobrevida do indivíduo (COIFFIER, et al; 2011).

O mecanismo de ação dos fármacos antineoplásicos visa combater a frequência de divisão dessas células tumorais, funcionando como algumas substâncias químicas que podem interagir na superfície celular em seus receptores, e outros atuam diretamente no seu DNA, interrompendo esse processo de divisão. Eles atuam de forma direta no metabolismo celular através de diferentes meios, como na duplicação do DNA, na síntese de RNA, na produção de proteínas e nas fases S, G1, G2 e M da divisão celular. Logo, na maioria das vezes, esse tratamento quimioterápico é administrado com associações de fármacos, a fim de combater diferentes estágios de divisão celular. É um procedimento realizado em ciclos com esquema de protocolos de medicamentos, podendo durar uma semana ou meses, dependendo do seu diagnóstico. É dessa forma que ocasiona os efeitos colaterais resultantes do processo, pois atuam também nas células normais do indivíduo, promovendo a leucopenia, trombocitopenia, anorexia, alopecia, vômitos, náuseas, dentre outros (KAHL, et al; 2014).

Devidamente identificado seu tipo patológico, o paciente segue para análise de acompanhamento terapêutico, que permite a discriminação de classes terapêuticas específicas. Os protocolos quimioterápicos são esquemas de combinações de medicamentos

padronizados, de acordo com o estágio da doença perante o diagnóstico. Em casos de linfomas de Hodgkin, usualmente utiliza-se o ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina), já nos casos de linfoma não-Hodgkin, é frequentemente associado o CHOP (ciclosfomida, doxorubicina, vincristina e prednisona) e R-CHOP (rituximabe, vincristina, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona), principalmente no subtipo Linfoma Difuso de Grandes Células B (HYN, et al; 2012).

Sabe-se que os medicamentos quimioterápicos são agrupados em várias classes, como agentes alquilantes, alcaloides vegetais, antibióticos tumorais, entres outros. Os fármacos vimblastina e vincristina, são agentes alcaloides da vinca, antibióticos, que promovem a dissolução de microtúbulos nas células durante a fase M do ciclo celular. Dependendo de sua dose, promovem a depressão medular, podendo ocasionar neurotoxicidade e alopecia reversível. A ciclofosfamida é imunossupressor que pode ser utilizado em neoplasias malignas e não-malignas. Utiliza-se em doenças linfoproliferativas e no tratamento de doenças imunológicas. Sua atuação é na ligação do DNA, impedindo a replicação e a transcrição do RNA. Já o fármaco doxorubicina, também denominada de adriamicina, é um agente antineoplásicos, empregado no tratamento de linfomas, do grupo das antracilinas. Sua ação é no DNA, inibindo sua duplicação, por meio da enzima topoisomerase II. Entretanto, pode-se apresentar cardiotoxicidade crônica, porém seu efeito antitumoral é maior quando é utilizado com outras combinações de fármacos (GRANADOS-PRINCIPAL, et al; 2010).

O rituximabe é um fármaco bastante utilizado no tratamento de Linfoma Folicular; segundo alguns dados estatísticos, o uso do esquema quimioterápico R-CHOP mostrou vantagens bastante significativa na sobrevida dos pacientes, sendo adotado como esquema padrão quimioterápico de primeira linha no tratamento de Linfoma Folicular e no Difuso de Grandes células B (CASULO, et al; 2015).

### **3. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GERAL**

O presente trabalho teve como objetivo realizar um estudo retrospectivo de adultos portadores de linfomas em tratamento quimioterápico, em um Centro de Oncologia do Estado de Sergipe.

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Estabelecer a frequência de linfomas, no Estado de Sergipe;
- Estratificar os subtipos de linfomas;
- Analisar a contribuição dos exames laboratoriais no seu diagnóstico;
- Identificar os protocolos de tratamento quimioterápico utilizados;
- Correlacionar o tempo entre o diagnóstico e o início do tratamento quimioterápico dos portadores de linfomas, tratados no Centro Oncológico Oswaldo Leite, do Hospital de Urgência de Sergipe.

### **4. MATERIAIS E MÉTODOS**

#### **4.1 LOCAL E PERÍODO DE ESTUDO**

O estudo foi realizado no Centro de Oncologia Oswaldo Leite do Hospital de Urgência de Sergipe (HUSE), que constitui uma referência para o diagnóstico e tratamento de neoplasias hematológicas no Estado. Caracteriza-se um estudo observacional descritivo retrospectivo de prevalência. Como fonte de dados, foram utilizados prontuários dos pacientes com o diagnóstico clínico e laboratorial registrados no período de 2012. A coleta de dados foi realizada entre os meses de janeiro 2012 a dezembro de 2012, na qual foi instituído um formulário como instrumento de estudo.

## **4.2 POPULAÇÃO ALVO, CRITÉRIOS DE AMOSTRAGEM E COLETA DE DADOS**

Os dados foram analisados em diversos aspectos, através de uma estatística descritiva, levando em consideração o número de casos. Os critérios de inclusão foram pacientes adultos em tratamento quimioterápico, sexo feminino e masculino e o tipo de diagnóstico no período de janeiro a dezembro de 2012. Foram excluídos os pacientes infantis e pacientes adultos com outros tipos de neoplasias. Os prontuários ficam arquivados no Arquivo Central da Oncologia e foram solicitados diariamente através do preenchimento da Guia de Solicitação de Prontuário que constava o número do prontuário, nome do paciente, observação e data de devolução. Após o preenchimento da Guia, a enfermeira responsável pelos arquivos assinava para posterior liberação dos mesmos. Para requerer somente os prontuários de neoplasias hematológicas foi feito a consulta no Livro de Protocolo de atendimento diário do setor contendo as seguintes informações: número do prontuário, nome do paciente, tipo de neoplasia, nome do médico e data do atendimento. Com isso foi possível separar os pedidos dos prontuários por tipo de neoplasia e classificar o período desejado.

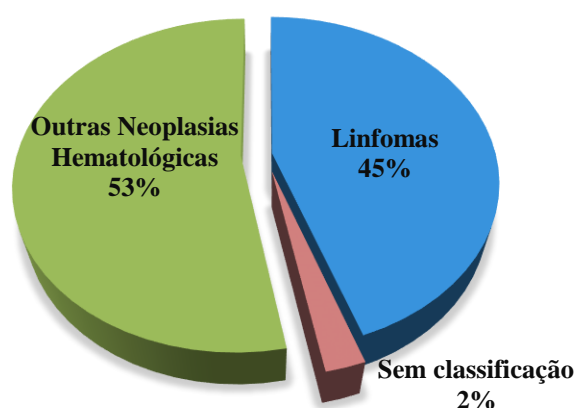
A revisão de prontuários médicos dos pacientes com neoplasias hematológicas em tratamento quimioterápicos, foi realizada através de um formulário (apêndice), com vistas à obtenção de dados para o presente trabalho, contendo informações demográficas e parâmetros laboratoriais para o diagnóstico, a exemplo de número do prontuário, nome do paciente, nome da Instituição, idade, gênero, naturalidade, estado, diagnóstico, tempo entre o diagnóstico e o tratamento, protocolos de tratamento quimioterápico e exames laboratoriais complementares. O tratamento foi calculado considerando-se o período entre o diagnóstico e início do tratamento e a data de óbito, em alguns casos.

## **4.3 ASPECTOS ÉTICOS DA PESQUISA**

Esse estudo retrospectivo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário da UFS (HUFS) sob número - 483.978, tendo em vista que os dados da pesquisa são de cunho observacional, não podendo apresentar dano aos pacientes, já que se obteve sigilo absoluto das informações coletadas. Não houve apoio financeiro neste estudo.

## 5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

As neoplasias foram analisadas em 83 prontuários, dos quais 37 eram indivíduos portadores de linfomas, correspondendo 45% do total de casos. Entretanto, a maior frequência observada correspondeu a outras neoplasias hematológicas, sendo que dois prontuários não apresentaram diagnóstico descritivo, durante este período (Figura 2).



**Figura 2** – Número de casos de linfomas, 2012.

Na análise dos casos quanto à faixa etária, houveram-se uma maior predominância em indivíduos de 50 a 70 anos, enquanto indivíduos maior ou igual a 70 anos ficaram em segundo lugar, apresentando-se indivíduos de 20 a 30 anos em menor frequência (Tabela 1).

**Tabela 1** – Faixa etária dos pacientes; 2012.

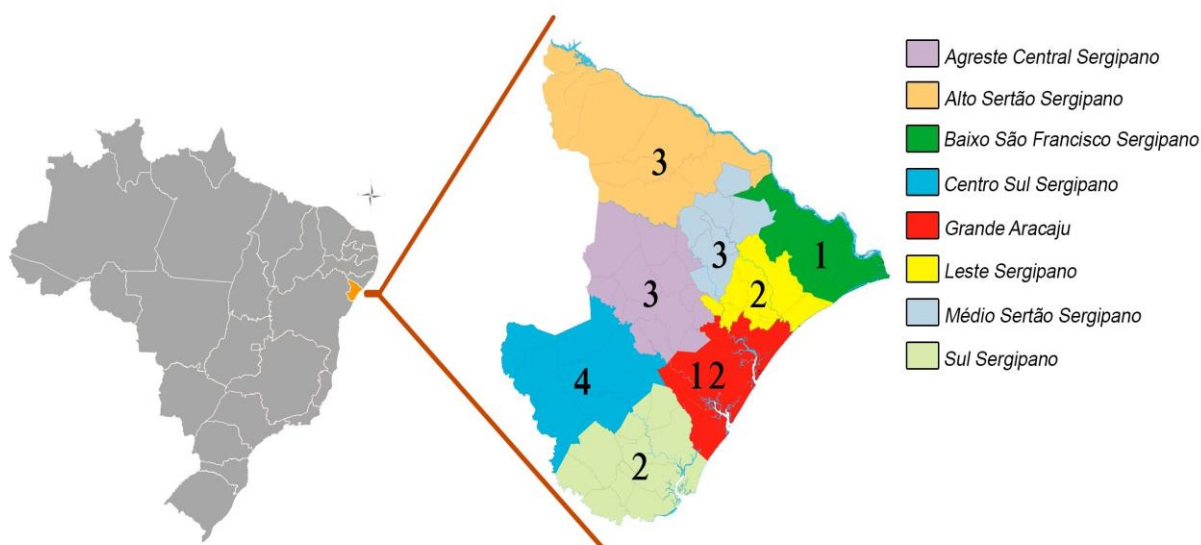
FAIXA ETÁRIA	NÚMERO DE CASOS	PORCENTAGEM (%)
20-30 anos	2	6 %
30-50 anos	10	27%
50-70 anos	13	35%
≥70 anos	12	32%

Dentre os 37 portadores de linfomas, baseando-se em sua classificação, 30 (36%) Linfomas não-Hodgkin e 7 (8%) Linfomas de Hodgkin. No Nordeste, a taxa bruta de incidência estimados para o ano de 2016, segundo Unidade de Federação é de 450 casos para linfoma de Hodgkin e 1.770 casos para linfomas não-Hodgkin. Sergipe tem uma taxa estimativa para cada 100 mil homens de 3,58 e 2,39 de mulheres para casos de LNH, enquanto os LH apresentam

0,93 homens e 0,36 mulheres, respectivamente (INCA; 2016).

Durante o período deste estudo, em relação ao sexo, a predominância foi do sexo masculino, 71% nos LH e 53% nos LNH. Pode-se observar que a idade variou de 34 a 90 (M=63) para os LNH e de 22 a 50 anos (M=43) para os LH. Observou-se que o maior número de casos de linfoma de Hodgkin do subtipo Clássico eram homens. Nos Estados Unidos, este tipo de neoplasia corresponde aproximadamente a 40% de todos os linfomas. É um tipo doença predominante em todas as faixas etárias, em indivíduos jovens entre 15 a 40 anos, mais especificamente dos 25 a 30 anos (MAUCH, et al; 2011). No Brasil, de acordo as taxas brutas encontradas nos 17 Registros de Câncer de Base Populacional do Brasil (RCBP; 2014), a incidência de novos casos manteve-se estabilizada nos últimos tempos, com a taxa de mortalidade diminuída em torno de 60% graças aos avanços científicos de tratamento.

Quanto à naturalidade dos pacientes sergipanos ativos em tratamentos quimioterápicos, a maioria vem da Grande Aracaju (12), fato que pode influenciar positivamente na continuidade do tratamento, uma vez que há proximidade entre o Centro Oncológico e o local de moradia. Os demais locais de origem estão assim distribuídos: três pacientes do município de Itabaiana, Agreste Central de Sergipano; dois de Itabaianinha; dois de Tobias Barreto; dois de São Cristóvão e dois de Simão Dias. Moita Bonita, Boquim, Nossa Senhora do Socorro, Nossa Senhora da Glória, Riachuelo, Lagarto, Aquidabã, Nossa Senhora Aparecida, Salgado, Santa Rosa de Lima, Japoatã, Canhoba, Neópolis, e Poço Redondo apresentaram um paciente cada. (Figura 3). Ressalta-se que, houve pacientes naturais da Bahia, Alagoas, Brasília e Mato Grosso, e outros prontuários sem estas informações.



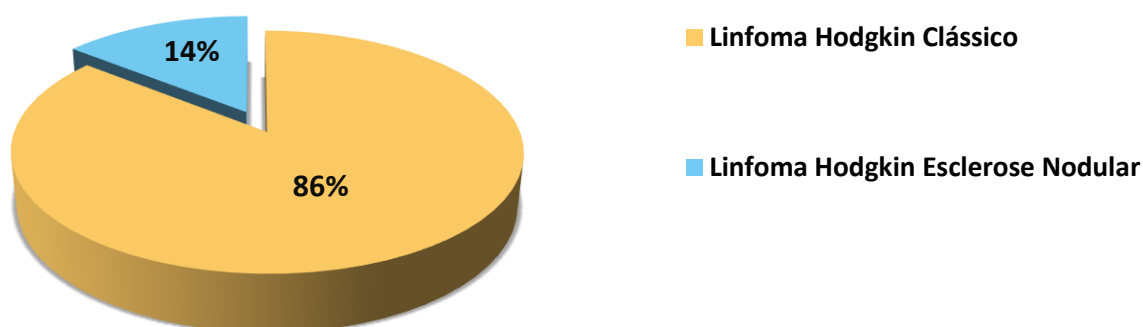
**Figura 3** - Estratificação da naturalidade sergipana de pacientes ativos em tratamento

quimioterápicos; 2012.

Considerando a distância entre essas localidades e o Centro Oncológico, pode haver dificuldade na continuidade do tratamento, principalmente para pacientes de regiões remotas, como o alto sertão sergipano, por causa de transporte, tempo de deslocamento, gastos pecuniários, entre outros fatores. Desse modo, faz-se necessária a implantação de centros desse tipo em outras áreas do Estado, a fim de facilitar o tratamento de pessoas que sofrem com esse e outros tipos de câncer.

Neste estudo, na estratificação por subtipos dos LH, foi observado que 6 foram do tipo clássico, sem classificação descritiva dos subtipos e um esclerose nodular (Figura 4).

Geralmente, os subtipos do LH apresentam a célula de *Reed-Sternberg*, sendo positiva para os marcadores CD30 com 90% de casos e o CD15 entre 75% a 85%. Já para o marcador negativo CD20, encontra-se entre 25% dos casos. Esse tipo de linfoma apresenta diferentes formas histológicas e morfológicas, sendo que o subtipo linfoma de Hodgkin esclerose nodular apresenta-se à presença de nódulos celulares, constituída por fibras de colágeno e células de *Reed-Sternberg*, principalmente em indivíduos do gênero feminino na faixa etária adulta (ASTHER, et al; 2011). Neste estudo, identificou-se um caso deste subtipo de linfoma, pertencente ao gênero masculino, com 22 anos. Pôde-se analisar, que o linfoma de Hodgkin clássico, apresentou-se em maior número, porém, no diagnóstico todos os casos não apresentaram a classificação descritiva de seus subtipos.

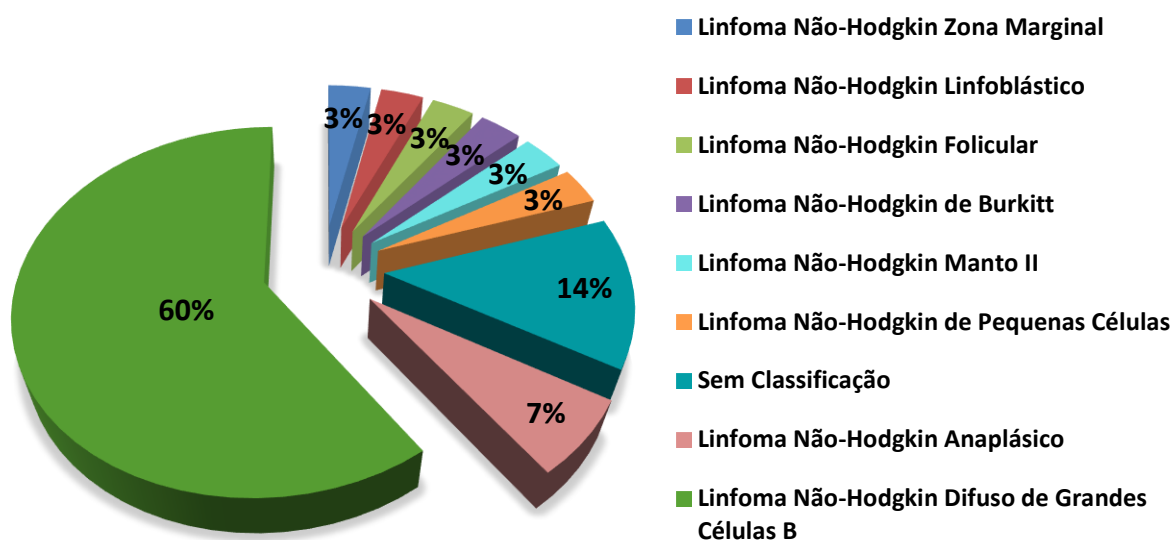


**Figura 4-** Estratificação dos subtipos de Linfoma de Hodgkin, 2012.

Dos LNH, 18 (60%) foram do subtipo difuso de grandes células B, dois anaplásicos, um da célula do manto, um linfoblástico, um de zona marginal, um de pequenas células, um de

Burkitt, um folicular e quatro sem classificação de subtipo (Figura 5). Este tipo de linfomas é mais comum em homens, principalmente na faixa etária de 40 anos. Nos Estados Unidos, o LHN é classificado como a sexta causa de mortalidade entre as neoplasias, e a quinta mais frequentemente diagnosticada (JENSEN, et al; 2013).

Neste estudo, verificou-se que o linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B corresponderam 60% dos casos, afetando-se 10 (56%) pacientes do sexo masculino e 8 (44%) do sexo feminino. Segundo relatos, esse tipo de neoplasia é o mais frequente, correspondendo de 30 a 40 % dos linfomas não-Hodgkin em indivíduos adultos, principalmente em indivíduos HIV positivo. Esse tipo de anomalia é agressivo, pois expressa vários marcadores específicos de linfócitos B, como o CD19, CD20, CD22 E CD79, entre outros, os quais estão relacionados com seu estágio de maturação celular. Além disso, promove a disseminação difusa de células B neoplásicas que, citologicamente, podem ser divididas em várias formas morfológicas como tamanho da célula, forma do núcleo e quantidade do citoplasma, podendo atingir vários órgãos e tecidos. Geralmente, o linfoma difuso de grandes células B acomete indivíduos com faixa etária de 70 anos e raramente encontra-se em crianças (LIANG, et al; 2015).



**Figura 5** – Estratificação dos subtipos de Linfoma Não-Hodgkin, 2012.

Houveram dois casos (7%) de linfoma não-Hodgkin anaplásico, ambos do gênero masculino, com idades de 34 e 38 anos. É considerado um subtipo de linfoma não-Hodgkin raro, de crescimento rápido, representando 2% de todos os casos de LNH, principalmente em



homens jovens. Seu diagnóstico é obtido através da imunofenotipagem de células T positivo para o antígeno CD30 (SCHEIM, et al; 2012).

Apresentou-se um caso (3%) de linfoma não-Hodgkin do manto II, em indivíduo do sexo masculino com 62 anos. Esse tipo de neoplasia caracteriza-se pela linfoproliferação de células B maduras, altamente agressivo, sendo baixas as chances de sobrevida por mais de cinco anos. Geralmente, acometem pacientes masculinos na faixa etária dos 60 anos, correspondendo em torno de 6% de casos de LNH (EL KIK et al, 2010).

Observou-se um caso (3%) de linfoma não-Hodgkin do subtipo linfoblástico, em paciente do gênero feminino com 59 anos de idade, como também um (3%) subtipo de pequenas células, gênero masculino na faixa etária de 69 anos. O linfoma linfoblástico apresenta positividade CD19, CD10, CD22, CD34 e CD79a citoplasmático, com características morfológicas distintas - as células neoplásicas são pequenas e irregulares, apresentando um núcleo redondo e cromatina condensada. Acomete indivíduos jovens adultos (SCHEIN, et al; 2012).

O linfoma não-Hodgkin de zona marginal, segundo a Organização Mundial de Saúde (2008), é classificado em três subtipos - MALT, nodal e esplênico. Nesta pesquisa, observou-se um caso (3%) dessa neoplasia, em indivíduo do sexo feminino com 25 anos, seu subtipo não foi identificado. Geralmente, suas diferenças estão relacionadas a características morfológicas e histológicas distintas, como a mutação no gene p53 e o marcador CD5 negativo. A incidência maior é em pessoas acima dos 50 anos, de ambos os sexos, sendo o MALT o subtipo mais frequente, em cerca de 5 % a 10 % dos casos de linfomas, e apresentando um quadro clínico mais agravante, como a presença de infecções crônicas. Em contrapartida, o nodal sistêmico é o menos prevalente, em torno de 2% dos casos (ROCHA, et al; 2009).

Ainda no presente estudo, apresentou-se um caso (3%) de Linfoma não-Hodgkin Folicular, no gênero feminino com 84 anos e um caso (3%) de Linfoma não-Hodgkin de Burkitt, 26 anos do sexo masculino. O Linfoma não-Hodgkin Folicular, apresenta uma sobrevida média de 8 anos, acometendo-se indivíduos acima dos 60 anos, principalmente do sexo feminino, fato que foi observado neste estudo. Sua morfologia é composta por células de centros germinativos reativos constituídos por centroblastos e centrócitos, com rara presença de macrófagos. Na imunohistoquímica, apresenta positividade para os marcadores CD10, CD19, CD20 e a expressão da proteína bcl-2, como também a translocação t(14,18)(q32,q21), todos analisados pela citogenética em torno de 80% dos casos (SMITH; 2013).

O Linfoma de Burkitt, é um subtipo de LNH, que acomete de 1% a 2% dos linfomas, geralmente em indivíduos do gênero masculino na faixa etária dos 25 a 30 anos. É um linfoma

agressivo, cujo critério de classificação é baseado em seus aspectos histológicos originados nos linfócitos B com alta atividade proliferativa. Apresenta uma malignidade de pequenas células não segmentadas de alto grau, principalmente em indivíduos portadores do vírus HIV (Vírus da Imunodeficiência Humana). Nos Estados Unidos, sua frequência é rara, porém, no centro da África, esse tipo de linfoma é considerado endêmico, presente, principalmente, em adolescentes na faixa etária de 16 anos e do gênero masculino (AREGO, et al; 2012).

Foi possível estratificar os subtipos dessas neoplasias, utilizando como parâmetros, os exames laboratoriais complementares no apoio do diagnóstico. Esses exames eram realizados como fator de referência na elaboração de um tratamento adequado ao paciente. Foram realizadas biópsias de tecido em seis dos sete pacientes com LH, e em 19 dos 30 pacientes com LNH. A infiltração dos linfomas na medula óssea foi observada em cinco dos pacientes com LNH, todos do subtipo difuso de grandes células B. Exames de imunohistoquímica foram realizados em dois dos sete casos de LH, e em 19 dos 30 casos de LNH, a expressão de antígenos ligados à variação celular, principalmente em células B, apresentaram marcadores positivos em 13 casos e negativos em 17 casos (Tabela 2). Nos padrões imunofenotípicos para LNH foram quatro casos dos 30; e cinco dos sete casos de LH.

**Tabela 2** – Subtipos de marcadores celulares em portadores de LH e LNH

IMUNOHISTOQUÍMICA	
(+)	(-)
Ciclina D1, CD5, CD138, KAPPA (K PAX-S, Ki-67, CDX-2, CD20 (pan B), AE1 + AE2, CD20, PAX-S, Ki-67, CD10, bcl-2, PAX-S, Ki-67, CD45, Ki-1, CD23, MPO, Glicoforina A, Fator VIII, CD34, CD3 (pan T), CD117.	TTF-1, PSA, Proteína ALK, p63, p16, EBV, CK5, CD30, CD15, CD3, CD3 (pan T), CD23, CD10, DBA44, CD5, CD10, bcl-2, AE1 + AE2, EBV, CD138, CD10, CD5, CD30, CD5, CD23, MUM1.
CD20, CD4, Ki-1, L26, CD15, MMA, MPO, CD5, CD19, CD22, CD23, FMC7, LAMBDA ( $\lambda$ ), IgM.	CD30, CD3, CD23, CD4, CD8, CD7, CD10, CD11b, CD11c, CD13, CD25, CD33, CD34, CD38, CD56, CD79b, CD103, FMC7, KAPPA (K).

Quanto ao tratamento, em cada paciente utiliza-se protocolo terapêutico de acordo o seu diagnóstico, cuja detecção precoce é fundamental para indicação terapêutica potencialmente paliativa ou curativa. Os pacientes devem dar continuidade ao tratamento quimioterápico através de consultas frequentes, com os intervalos de tratamento aumentando progressivamente de acordo com o tipo de protocolo prescrito e com a resposta obtida aos medicamentos, já que

a eficácia desses fármacos é ocasionada através do seu potencial citotóxico, podendo, em alguns casos, promover reações adversas ao paciente (SOUSA, et al; 2010).

O Hospital de Urgência de Sergipe apresenta o Centro Oncológico Oswaldo Leite como referência no setor quimioterápico no Estado. No período de realização do estudo, entraram 83 casos de pacientes em tratamento quimioterápico, com exceção de oito indivíduos, dentre os quais havia pacientes de outros estados - um de Mato Grosso e outro de Brasília. A idade mediana dos pacientes foi de 72 anos (18-90 anos). O tempo médio entre o diagnóstico e o tratamento foi de 605 dias (24-629 dias).

Quanto a quimioterapia foi constatado que o centro utilizou-se 8 protocolos quimioterápicos diferentes durante o período de pesquisa, contendo diversos tipos de fármacos com variáveis toxicidades, onde a indicação destes protocolos, baseia-se no diagnóstico, na agressividade da neoplasia, idade e o quadro clínico do paciente (Tabela 3).

A quimioterapia é um tratamento terapêutico que utiliza medicamentos de várias classes, com vários mecanismos de ação, podendo atuar na replicação celular. Geralmente, as principais classes são antimetabólitos, antibióticos antitumorais, alquilantes, hormônios, enzimas, entre outros. Em condições normais, a maioria das células permanece em seu estado de repouso, dividindo-se apenas quando ocorre algum estímulo. Já nas neoplasias, as células malignas dividem-se periodicamente, promovendo, dessa forma, muitos danos teciduais, causados pela multiplicação exacerbada dessas células. Neste estudo, foi possível identificar várias classes de fármacos ativas utilizadas no tratamento de linfomas, entre eles os antivirais, antiemético, antineoplásicos, corticosteróides, antibióticos, anti-histamínico e anti-inflamatório. Dos 30 medicamentos utilizados, nove eram antineoplásicos, correspondendo a 30 % dos medicamentos quimioterápicos encontrados no centro de oncologia. Os antineoplásicos não são seletivo, eles atuam tanto nas células normais como nas neoplásicas, apresentando uma citotoxicidade celular. Entretanto, o dano letal é maior nas células malignas, ocasionado pelas suas diferenças bioquímicas e metabólicas (CASULO, et al; 2015).

O protocolo quimioterápico empregado nos LH foi o ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina). Já nos 30 LNH, nove pacientes receberam R-CHOP (rituximabe, ciclofosfomida, doxorubicina, vincristina e prednisona); um paciente recebeu CHOP; quatro receberam CVP (ciclofosfamida, vincristina, prednisona); quatro receberam CVP mais rituximabe; um paciente apenas recebeu dexametasona; os pacientes restantes receberam outras combinações de protocolos. O esquema terapêutico ABVD (adriamicina, bleomicina, vimblastina, dacarbazina) é a terapia de primeira linha, muito utilizado em portadores de LH,

apresenta-se uma toxicidade pulmonar e cardíaca menor, comparada aos outros tipos de protocolos, com alta chances de cura em estágios iniciais da doença (ANNAROSA, et al; 2014).

O protocolo CHOP (ciclosfomida, doxorubicina, vincristina e prednisona) era utilizados como tratamento padrão para portadores com diagnóstico de linfoma difuso de grandes células B, principalmente em idosos (CHIATTONE; 2000). Porém, com a descoberta do rituximabe esta prática tornou-se em desuso, sendo substituído pelo protocolo R-CHOP (rituximabe, ciclosfomida, doxorubicina, vincristina e prednisona). Este tipo de protocolo é uma das alternativas terapêuticas, bastante utilizada em vários países, no tratamento de linfomas não-Hodgkin, em especial o subtipo linfomas difuso de grandes células B. O rituximabe é um tipo de fármaco com um perfil de toxicidade favorável, liga-se ao antígeno CD20 dos linfócitos B, desencadeando respostas imunológicas, promovendo a liberação de citocinas e alguns mediadores químicos (PRESS, et al: 2013). No estado de Sergipe, esta realidade não foi diferente, foi constatado que o Centro Oncológico utilizava-se dois tipos de protocolos, o R-CHOP e CHOP, para pacientes com linfoma difuso de grandes células B, sendo que o esquema terapêutico R-CHOP apresentou-se em maior frequência.

**Tabela 3** – Relação entre os protocolos quimioterápicos e o diagnóstico.

PROTOCOLO	DIAGNÓSTICO	NÚMERO DE PRESCRIÇÕES
ABVD	Linfoma Hodgkin Clássico	6
	Linfoma Hodgkin Esclerose Nodular	1
DEX	Linfoma não-Hodgkin	1
CHOP	Linfoma não-Hodgkin Difuso de Grandes Células B	3
	Linfoma não-Hodgkin de Manto	1
R-CHOP	Linfoma não-Hodgkin Difuso de Grandes Células B	7
	Linfoma não-Hodgkin Folicular	1
CVP+ RTX	Linfoma não-Hodgkin Difuso de Grandes Células B	4
CVP	Linfoma não-Hodgkin Anaplásico	1
	Linfoma não-Hodgkin	3
VCR	Linfoma não-Hodgkin Difuso de Grandes Células B	2
CTX	Linfoma não-Hodgkin Difuso de Grandes Células B	2
	Linfoma não-Hodgkin de Burkitt	1

ABVD = Adriamicina, Bleomicina; Vimblastina, Dacarbazina; **DEX** = Dexametasona; **CHOP** = Ciclosfosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; **R-CHOP** = Rituximabe, Ciclosfosfamida, Doxorubicina, Vincristina, Prednisona; **CVP+ RTX** = Ciclosfosfamida, Vincristina, Prednisona, Rituximabe; **CVP** = Ciclosfosfamida, Vincristina, Prednisona; **VCR** = Vincristina; **CTX** = Ciclosfosfamida.

## 6. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Atualmente, as neoplasias hematológicas vêm aumentando sua frequência; o número de diagnósticos realizados precocemente e o envelhecimento da população, são alguns fatores que contribuem para a sua incidência. Neste estudo, pôde-se perceber que o subtipo linfoma não-Hodgkin difuso de grandes células B apresentou-se de maior predominância, correspondendo a 60% dos casos e acometendo indivíduos principalmente do gênero masculino. As neoplasias hematológicas, mais especificamente os linfomas, consistem no comprometimento de infiltrados nas linhagens dos tecidos linfoides, ocasionando diversas manifestações clínicas.

Os exames complementares laboratoriais realizados; mieograma, citogenética, imunofenotipagem, e imunohistoquímica, são procedimentos primordiais no seu diagnóstico, caracterizam o prognóstico e conduzem melhor o tratamento dos pacientes, aumentando a sobrevida ou expectativa dos portadores de neoplasias.

Identificou-se os protocolos ABVD, DEX, CHOP, R-CHOP, CVP + RTX, CVP, VCR, CTX, como esquemas terapêuticos de padronização na Instituição; maior parte dos pacientes ativos em tratamento quimioterápicos eram da Grande Aracaju, fato que facilita adesão ao tratamento, sendo que os portadores de LH receberam o ABVD, enquanto o R-CHOP apresentou-se em maior frequência para os LNH, em especial o difuso de grandes células B. Porém, vale ressaltar que a indicação destes protocolos, baseia-se no diagnóstico, na agressividade da neoplasia, idade e o quadro clínico do paciente, onde a idade é de extrema importância na classificação do tratamento, um vez que indivíduos com idade avançada possuem uma sobrevida relativamente baixa comparada a pacientes jovens.

A partir deste estudo, espera-se que os dados levantados, sirvam de base para estudos futuros, que visem definir informações epidemiológicas e patológicas da doença na região, que estabeleçam prioridades na prevenção, planejamento e gerenciamento dessas neoplasias nos serviços público de saúde do Estado bem como, avaliar o impacto que os exames adicionais e suas tecnologias causam no prognóstico e no tratamento dos pacientes.

## 7. REFERÊNCIAS

ASTHER, J.C; FREEDMAN, A.S; CONNOR, R.F. **Epidemiology, pathologic features, and diagnosis of Classical Hodgkin lymphoma.** 2011; 1-26

ANSELL, S. M. et al. **Hodgkin Lymphoma: Diagnosis and Treatment.** Mayo clin proc. 2015 nov;90(11):1574-83.

ANNAROSA, C.; FRANCESCA, B.; ELISA, C. et al. **Prognostic in Hodgkin Lymphoma.** Mediter J. Hematol. Infect. Dis. 2014;6(1):e2014053. Published online 2014. Jul 5.

BENSINGER, W; DIPERSIO, J; MCCARTY, J. M. **Improving stem cell mobilization strategies: future directions.** Nature, v. 43, p.181–195, 2009.

BRASIL. **Incidência de Câncer no Brasil.** Instituto Nacional de Câncer, Ministério da Saúde, 2016 [acessado em 27/02/2016]; Disponível em: [www.inca.gov.br/estimativa/2016](http://www.inca.gov.br/estimativa/2016)

CASULO, C.; BYRTEK, M.; DAWSON, L. K. et al. **Early Relapse of Follicular Lymphoma After Rituximab Plus Cyclophosphamide, Doxorubicin, Vincristine, and Prednisone Defines Patients at High Risk for Death: An Analysis From the National LymphoCare Study.** J Clin Oncol 33:2516-2522 . August 10 2015.

CHIATTONE, C.S. **Linfomas não-hodgkin-Introdução.** Rev. bras. Hematol. Hemoter. 2000 (22): 212-215

COIFFIER, B. OSMANOV, E.A, HONG, X.; SCHELIGA, A.; MAYER, J.; OFFNER, F.; et al. **Bortezomib plus rituximab versus rituximabalone in patients with relapsed, rituximab-naïve or rituximab-sensitive, follicular lymphoma: a randomised phase3 trial.** Lancet Oncol. 2011 Aug;12(8):773-84.

CRAIG, F. E.; FOON, K. A. **Flow cytometric immunophenotyping for hematologic neoplasms.** Blood. 2008;111(8):3941-67. Epub 2008/01/17.

EL-NAJJAR I, MONTOTO S, MC-DOWELL A, MATTHEWS J, GRIBBEN J, SZYSZKO TA. **The value of semiquantitative analysis in identifying diffuse bone marrow involvement in follicular lymphoma.** Nucl Med Commun. 2013 Dec 5.

FLOWERS CR, SINHA R, VOSE JM. **Improving outcomes for patients with diffuse large B-cell lymphoma.** CA CancerJ Clin. 2010; 60(6):393-408.

GRANADOS-PRINCIPAL, S.; QUILES, J. L.; RAMIREZ-TORTOSA, C. L.; SANCHEZ-ROVIRA, P., RAMIREZ-TORTOSA, M. **New advances in molecular mechanisms and the prevention of adriamycin toxicity by antioxidant nutrients.** Food and Chemical Toxicology, Oxford, v. 48, p. 1425-1438, 2010.

HORN H, SCHMELTER C, LEICH E, SALAVERRIA I, KATZENBERGER T, OTT MM, et al. **Follicular lymphoma grade 3B is a distinct neoplasm according to cytogenetic and immunohistochemical profiles.** Haematologica. 2011 Sep;96(9):1327-34.

IARC. **International Agency for Research on Câncer. World Health Organization.** [Internet] Lyon: 2009; 2008 [cited september, 23]; Available from: [www.globocan.iarc.fr](http://www.globocan.iarc.fr).

JAFFE, E.S. **The 2008 WHO classification of lymphomas: implications for clinical practice and translational research.** Hematology Education Program of the American Society of Hematology. 2009. Jan:523-31.

JAFFE, E. S., HARRIS, N. L., STEIN, H., ISAACSON, P. G., JAFFE, E. S., HARRIS, N. L., STEIN, H., et al. (2010). **Classification of lymphoid neoplasmsb: the microscopeas a tool for disease discovery.** Blood, 112:4384-4399,2008, 4384-4399.

JENSEN, E. R.; ARORA, K. N.; BELLJZZI, M. K.; ROWLAND, H. J.; HAMILTON, S. A.; POTOSKY, L. A.. **Health-Related Quality of life Among Survivors of Aggressive Non-Hodgkin Lymphoma.** Câncer 2013. Feb1;119(3):672-680.

KAHL, B. S.; HONG, F.; WILLIAMS, M. E.; et al. **Rituximab Extended Schedule or Re-Treatment Trial for Low-Tumor Burden Follicular Lymphoma: Eastern Cooperative Oncology Group Protocol E4402.** J Clin Oncol 2014; Epub ahead of print, Aug 25.

KATO, K.; OH, Y.; TAKITA, J.; GUNJI, Y.; YOSHIMI, A.; et al. **Molecular genetic and cytogenetic analysis of a primary cutaneous CD8-positive aggressive epidermotropic cytotoxic T-cell lymphoma.** Int J Hematol. 2015 Dec 16.

KYU, H.L; HO, YOON; YOUNG, K.A, et al. **Serious adverse effects of pulmonary lymphoma patients treated, cyclophosphamide, doxorubicin vincristine and prednisone (CHOP) of rituximab plus scheme.** The korean journal of Internal Medicine, 25 (1). 86-92; 2010.

KWIECINSKA A; ICHIMURA K; BERGLUND M; DINETS A; SULAIMAN L, et al. **Amplification of 2p as a Genomic Marker for Transformation in Lymphoma.** Genes Chromosomes Cancer. 2014 Sep; 53(9): 750–768.

LIANG, X.; WANG. J.; BAI, W, et al. **Expression of CD68, cyclin D1 and rearrangement of bcl-6 gene are adverse prognostic factors in diffuse largeB-cell lymphoma.** Epub 2015 Aug;44(8):559-64.

LUMINARI S, BIASOLI I, ARCAINI L, VERSARI A, RUSCONI C, MERLI F, et al. **The use of FDG-PET in the initial staging of 142 patients with follicular lymphoma: a retrospective study from the FOLL05 randomized trial of the Fondazione Italiana Linfomi.** Ann Oncol. 2013 Aug;24(8):2108-12.

HYUN A SP, JIN HYUN CHO, SEONWOO K, YOUNG H K , SEOK JIN KIM, WON SEO G KIM. **Prognostic relevance of pretreatment quality of life in diffuse large B-cell lymphoma patients treated with rituximab-CHOP: Results from a prospective cohort study.** Ann Hematol. 2012;91(11):1747-56.

MAUCH, P.M; FREEDMAN, A.S; CONNOR, R.F. **Clinical presentation and patterns of disease distribution in classical Hodgkin lymphoma in adults.** Author. 2011;1-9.  
MAZLOOM, A.; MEDEIROS, J.; et al. **Marginal zona lymphomas: factors that deffect the**

**outcome.** American Society of Hematology. 2010. June (14 ):4291-4296.

MBULAITEYE, M. S.; CLARKE, A. C.; MORTON, N. L.; GIBSON, M. T.; PAWLISH, K.; WEISENBURGER, D. D.; LYNCH, F. C.; GOODMAN, T. M.; ENGELS, A. E.. **Burkitt lymphoma risk in U.S solid organ transplant recipients.** Am J. Hematol. 2013 Apr;88(4):245-250.

NUMATA A; TOMITA N; FUJIMAKI K; TANAKA M; HASHIMOTO C; OSHIMA R; et al. **Retrospective study of the utility of FLIPI/FLIPI-2 for follicular lymphoma patients treated with R-CHOP.** J Clin Exp Hematop. 2012;52(1):77-9.

OLU-EDDO, A. **Hodgkin lymphomab: Clinicopathologic features in Benin City , Nigeria and update on its biology and classification.** Nigerian Journal of Clinical Practice, 2011. 14(4), 440-444.

PHAM, L. V.; LU, G.; TAMAYO, A. T.; CHEN, J.; CHALLAGUNDLA, P.; JORGENSEN J. L.; MEDEIROS, L. J.; FORD, R. J. **Establishment and characterization of a novel MYC/BCL2 "double-hit" diffuse large B cell lymphoma cell line, RC.** J Hematol Oncol. 2015 Oct 29;8(1):121.

PRESS, O . W.; UNGER, J. M.; RIMSZA, L. M.; et al. **Phase III randomized intergroup trial of CHOP plus rituximab compared with CHOP chemotherapy plus (131) iodine-tositumomab for previously untreated non-hodgkin lymphoma.** J Clin Oncol 31:314-320, 2013

REGO, E. M.; SANTOS, G. A. S..**Papel da imunofenotipagem por citometria de fluxo no diagnóstico diferencial das pancitopenias e das linfocitoses.** Revista Brasileira de Hematologia e Hemoterapia, 2009.

ROBERT M, IMRIE K, ANDRÉ B, et al. **Aquality – adjusted survival analysis (Q – Twest) of rituximab plus CVP vs CVP alone in first-line treatment of advanced follicular non-hodgkin's lymphoma.** British Journal of Cancer 5 (102): 19-22; 2010.

ROCHA, M B S TALITA et al. **Recidiva tardia de linfoma da zona marginal.** Revista Brasileira Hematologia e hemoterapia, 2009.

SAWABA, N. O.; NICOLUSS A. C.et al. **Avaliação da qualidade de vida de pacientes com câncer submetidos a quimioterapia.** Rev. Esc. Enferm. USP.2009;43(3):581-7.

SEBER, A.. **Transplante de células-tronco hematopoéticas em crianças e adolescentes com leucemias agudas.** Revista Brasileira Hematologia e Hemoterapia., São Paulo, volume 32, nº 05, 2010.

SJÖBERG, J., HALTHUR, C., KRISTINSSON, S. Y., LANDGREN, O., NYGELL, U. A., PAUL, W.,DC, W., et al. (2012). **Progress in Hodgkin lymphomab: a population-based studyon patients diagnosed in Sweden from 1973-2009.** Blood, 119, 990-996.

SMITH, M. SONALI. **Dissecting follicular lymphoma: high versus low risk.** American Society of Hematology, 2013. Section of Hematology/ Oncology, Department of Medicine, The University of Chicago, 5841 S Maryland Avenue MC2115, Chicago, IL 60637;



SOCIEDADE BRASILEIRA DE FARMACÊUTICOS ONCOLOGISTAS. **Manual de drogas Antineoplásicas** Disponível em: <www.sobrafo.org.br> Acesso em: 10 Fev 2015.

SOUSA, I F; BISCARO A; BISCARO B; et al. **Uso racional de medicamentos : relato de experiência no ensino do UNESC**. Revista Brasileira de Educação Médica 34 (3): 438-445; 2010.

THOLSTRUP D, BROWN P N, JURLANDER J, JEPPESEN P B, GROENVOLD M. **Quality of life in patients with diffuse large B-cell lymphomas treated with dose-dense chemotherapy only affected temporarily**. Leuk Lymphoma 2011; 52(3):400-8.

TORRES, L. C.; HIDALGO, C. O. **Diagnóstico histopatológico e imunohistoquímico del linfoma de Hodgkin y su diagnóstico diferencial**. Revista latinoamericana Patología 2009;47(1):35-45.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Pathology and genetics of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues**. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2008.

WANG M. L, RULE S, MARTIN P, et al. **Targeting BTK with ibrutinibe in relapsed or refractory mantle-cell lymphoma**. N Engl J Med 2013; 369:507-16.

YURCHENCKO, M.; STDORENKO, S.P. **Reviews Hodgkin's Lymphoma : the role of cell surface receptors**. Experimental Oncology 2010:214-215.

ZINZANI, P. L.; BROCCOLI, A.; STEFONI, V.; MUSURACA, G.; ABRUZZESE, E.; RENZO, A.; et al. **Immunophenotype and intermediate-high international prognostic index score are prognostic factors for therapy in diffuse large B-cell lymphoma patients**. Cancer. 2010; 116(24):5667-75. Epub 2010/08/26.



CITOGENÉTICA:

MIELOGRAMA:

BIOPSIA:

BMO:

CITOMETRIA / IMUNOFENOTIPAGEM:

ELETROFORESE DE PROTEÍNA

## EXAMES LABORATORIAS PÓS TRATAMENTO

HEMOGRAMA:

ERITRÓCITOS	CHCM	PROMIELÓCITOS	MONÓCITOS
HEMOGLOBINA	RDW	METAMIELÓCITOS	BASÓFILOS
HEMATÓCRITO	LEUCÓCITOS	BASTONETES	EOSINÓFILO
VCM	BLASTOS	SEGMENTADOS	PLASMÓCITOS
HCM	MIELÓCITOS	LINFÓCITOS	PLAQUETAS

